

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

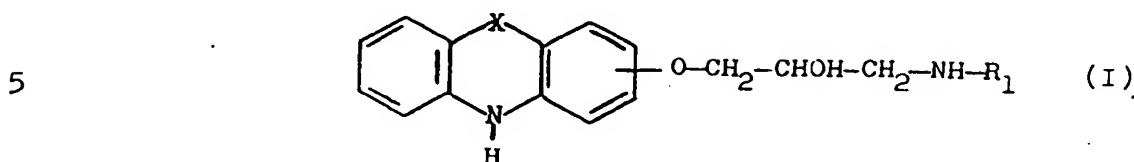
1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 17 août 1973, à 15 h 13 mn.
- (41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 11 du 15-3-1974.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00/C 07 d 27/68, 93/14.
- (71) Déposant : Société dite : BOEHRINGER MANNHEIM G.M.B.H., résidant en République
Fédérale d'Allemagne.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Armengaud Aîné, 21, boulevard Poissonnière, 75002 Paris.
- (54) Dérivés tricycliques de diphénylamine et leur procédé de fabrication.
- (72) Invention de :
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne
le 18 août 1972, n. P 22 40 599.8 au nom de la demanderesse.*

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

La présente invention a pour objet des dérivés tricycliques de diphenylamine de formule générale I :



dans laquelle :

- X est un trait de valence ou un atome de soufre, et
 10 R_1 est un radical alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, éventuellement substitué par un groupe carboxyle ou alcoxycarbonyle,

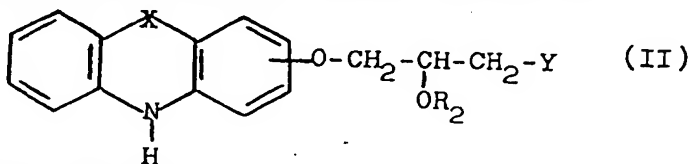
leurs sels pharmacologiquement acceptables, des procédés pour leur préparation, ainsi que des préparations pharmaceutiques contenant
 15 des composés de formule générale I.

Les radicaux alcoyle R_1 sont de préférence ramifiés et peuvent contenir de 1 à 8 atomes de carbone, de préférence de 3 à 5 atomes de carbone et les radicaux alcoyle dans les groupes alcoxycarbonyle peuvent contenir de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes
 20 de carbone.

On a trouvé que les nouveaux composés bloquent l'activité des β -récepteurs du nerf sympathique et sont donc appropriés au traitement ou à la prophylaxie des affections des artères coronaire. Les composés I dans lesquels R_1 est un radical alcoyle ramifié
 25 éventuellement substitué par un groupe carboxyle et alcoxycarbonyle sont particulièrement efficaces.

Le procédé conforme à l'invention pour la préparation des composés de formule générale I est caractérisé en ce que, de manière connue en soi :

- 30 a) on fait réagir un composé de formule générale II :



35 avec un composé de formule générale III :



dans lesquelles :

- l'un des radicaux Y et Z est un groupe amino, et
 l'autre un radical réactif,
 40 R_2 est un atome d'hydrogène, Y et R_2 pouvant également former

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

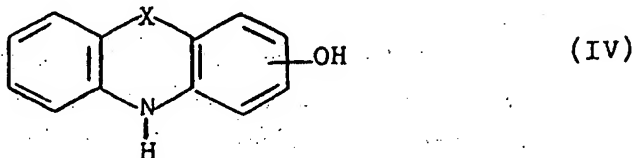
1^{re} PUBLICATION

- 22 Date de dépôt 17 août 1973, à 15 h 13 mn.
41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 11 du 15-3-1974.
- 51 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00/C 07 d 27/68, 93/14.
- 71 Déposant : Société dite : BOEHRINGER MANNHEIM G.M.B.H., résidant en République
Fédérale d'Allemagne.
- 73 Titulaire : *Idem* 71
- 74 Mandataire : Armengaud A1né, 21, boulevard Poissonnière, 75002 Paris.
- 54 Dérivés tricycliques de diphénylamine et leur procédé de fabrication.
- 72 Invention de :
- 33 32 31 Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne
le 18 août 1972, n. P 22 40 599.8 au nom de la demanderesse.*

ensemble un trait de valence,

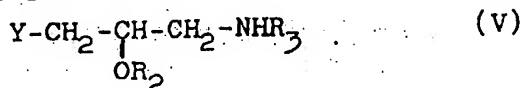
R_3 a la même signification que R_1 ou est un atome d'hydrogène, et X a la signification indiquée ci-dessus, ou

b) on fait réagir un dérivé tricyclique de diphenylamine
5 de formule IV :



10 dans laquelle :

X a la signification indiquée ci-dessus,
avec un composé de formule V :



15 dans laquelle :

Y , R_2 et R_3 ont la signification indiquée ci-dessus,
et on introduit éventuellement subséquent le radical R_1 par
alcoylation et dans le cas où R_1 est substitué par un groupe car-
boxyle ou alcoxycarbonyl, on transforme celui-ci de manière quel-
20 conque par saponification, estérification ou transestérification
et on transforme éventuellement les composés ainsi obtenus de
formule générale I en leurs sels pharmacologiquement acceptables.

Comme exemples de groupes réactifs Y et Z dans les compo-
sés de formule II et III, on peut mentionner en particulier les
25 restes d'acide, par exemple d'hydracides halogénés et d'acides
sulfoniques.

Les réactions des composés de formule II avec des composés
de formule III, conformément au procédé a), ainsi que des composés
de formule IV avec des composés de formule V, conformément au pro-
30 cédé b), ont lieu avantageusement dans un solvant polaire, par
exemple du méthanol, de l'éthanol ou du dioxane. La réaction peut
aussi être effectuée par mélange de quantités molaires des compo-
sants de réaction et une période de repos à la température ambian-
te ; la réaction peut être accélérée par un bref chauffage, éven-
35 tuellement dans un autoclave.

La réaction des composés de formule IV avec des substances
de formule V, conformément au procédé b) est avantageusement effec-
tuée en présence d'un accepteur d'acide. On peut cependant aussi met-
tre en oeuvre un sel alcalin des composés hydroxylés de formule IV.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

L'alcoylation sur l'azote des composés de formule I, que l'on doit effectuer subséquemment dans le cas où R_3 est un atome d'hydrogène dans les composés de formules III et V utilisés comme composés de départ, peut être réalisée de la manière habituelle
5 avantageusement avec des composés alcoylés réactifs, par exemple des halogénures d'alcoyle ou des sulfates de dialcoyle. De préférence on chauffe les produits de départ de la réaction dans un solvant organique, par exemple de l'éthanol, en présence d'une base, par exemple du carbonate de sodium ou de potassium. Pour la
10 préparation des composés conformes à l'invention de formule I dans laquelle R_1 est un groupe alcoyle ramifié, on effectue l'alcoylation du groupe amino avantageusement par réaction avec une cétone appropriée dans des conditions réductrices. De préférence on utilise dans ce cas l'hydrogénation catalytique en se servant de
15 nickel de Raney ou de catalyseur à base de platine métallique. L'hydrogénation est effectuée dans un solvant inerte ou dans un excès de cétone. L'alcoylation peut aussi être effectuée en présence d'un borohydrure alcalin avec un excès de composé carbonylé. On opère avantageusement à température ambiante ou à température
20 modérément élevée.

La saponification des composés I dans lesquels R_1 est un groupe alcoxycarbonylalcoyle a lieu de manière connue en soi au moyen d'acides ou de bases aqueux. L'estérification de composés dans lesquels R_1 est un groupe carboxyalcoyle peut être effectué
25 dans des conditions de déshydratation avec un excès de l'alcool correspondant, par exemple de méthanol, d'éthanol, de propanol, d'alcool isopropylique ou d'alcool butylique secondaire. La déshydratation du mélange réactionnel peut être réalisée soit par distillation azéotropique avec un solvant servant comme entraîneur
30 (par exemple du chlorure de méthylène ou du benzène) soit par un supplément de substances déshydratantes (par exemple de l'acide sulfurique concentré ou de l'éthérate de trifluorure de bore). Il est en principe aussi possible d'alcoyler le groupe carboxyle avec des diazoalcanes. La transestérification de composés I dans les-
35 quels R_1 est un groupe alcoxycarbonylalcoyle, peut être effectuée par réaction avec un excès d'un alcool approprié.

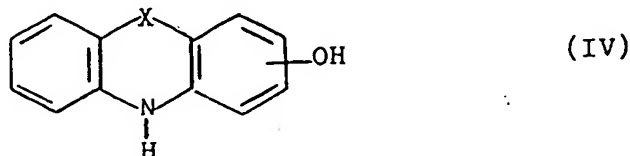
Pour la transformation des composés de formule générale I en leurs sels pharmacologiquement acceptables, on fait réagir ceux-ci de préférence dans un solvant organique, avec la quantité équivalente d'un acide minéral ou organique, par exemple de l'acide
40

ensemble un trait de valence,

R_3 a la même signification que R_1 ou est un atome d'hydrogène, et X a la signification indiquée ci-dessus, ou

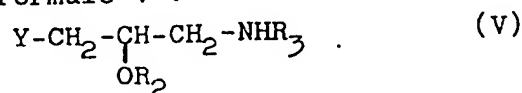
b) on fait réagir un dérivé tricyclique de diphenylamine

5 de formule IV :



10 dans laquelle :

X a la signification indiquée ci-dessus, avec un composé de formule V :



15 dans laquelle :

Y , R_2 et R_3 ont la signification indiquée ci-dessus, et on introduit éventuellement subséquemment le radical R_1 par alcoylation et dans le cas où R_1 est substitué par un groupe carboxyle ou alcoxycarbonyl, on transforme celui-ci de manière quelconque par saponification, estérification ou transestérification et on transforme éventuellement les composés ainsi obtenus de

20 formule générale I en leurs sels pharmacologiquement acceptables. Comme exemples de groupes réactifs Y et Z dans les composés de formule II et III, on peut mentionner en particulier les

25 restes d'acide, par exemple d'hydracides halogénés et d'acides sulfoniques.

Les réactions des composés de formule II avec des composés de formule III, conformément au procédé a), ainsi que des composés de formule IV avec des composés de formule V, conformément au procédé b), ont lieu avantageusement dans un solvant polaire, par

30 exemple du méthanol, de l'éthanol ou du dioxane. La réaction peut aussi être effectuée par mélange de quantités molaires des composants de réaction et une période de repos à la température ambiante ; la réaction peut être accélérée par un bref chauffage, éventuellement dans un autoclave.

35 La réaction des composés de formule IV avec des substances de formule V, conformément au procédé b) est avantageusement effectuée en présence d'un accepteur d'acide. On peut cependant aussi mettre en oeuvre un sel alcalin des composés hydroxylés de formule IV.

chlorhydrique, de l'acide bromhydrique, de l'acide phosphorique, de l'acide sulfurique, de l'acide acétique, de l'acide salicylique, de l'acide citrique, de l'acide benzoïque, de l'acide naphthoïque, de l'acide o-acétoxybenzoïque, de l'acide adipique ou de l'acide
5 maléique, ou dans le cas de dérivés ayant un groupe carboxyle, on neutralise par exemple avec des bases des métaux alcalins et alcalino-terreux, de l'ammoniaque ou des amines organiques.

Les nouveaux composés I conformes à l'invention et leurs sels peuvent être administrés sous forme liquide ou solide par voie
10 entérale ou parentérale. Comme milieu d'injection on utilise de préférence de l'eau qui contient les additifs habituels pour les solutions d'injection, tels que des agents stabilisants, des agents de solubilisation ou des tampons. De tels additifs sont par exemple constitués par des tampons au tartrate et au citrate, de l'éthanol,
15 des agents complexants (comme de l'acide éthylènediaminetétracétique et leurs sels non toxiques), des polymères de poids moléculaire élevé (tels que de l'oxyde de polyéthylène liquide) pour le réglage de la viscosité. Comme substances de support solides on peut mentionner par exemple l'amidon, le lactose, la mannite, la méthyl-
20 cellulose, le talc, les acides siliciques finement dispersés, les acides gras de poids moléculaire élevé (comme l'acide stéarique), la gélatine, l'agar-agar, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, les graisses animales et végétales et les polymères solides de poids moléculaire élevé (tels que les polyéthylène-
25 glycols) ; les préparations appropriées à l'administration par voie orale peuvent, si on le désire, contenir des agents parfumants et édulcorants.

Les exemples non limitatifs suivants décrivent plus en détail les nouvelles substances et les procédés conformes à l'in-
30 vention pour la préparation de celles-ci.

EXEMPLE 1 (BM 51 024)

La 1-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine

On mélange une solution de 5,1 g de 1-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine dans 60 ml de dioxane avec 40 ml d'isopropylamine
35 et on chauffe pendant 10 heures à reflux. Ensuite on concentre et on soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne d'oxyde d'aluminium (200 g d'oxyde d'aluminium basique, degré d'activité IV ; éluant : chlorure de méthylène). Le résidu huileux obtenu après évaporation des fractions est dissous dans 300 ml
40 d'éther et on acidifie avec précaution au moyen d'une solution

THIS PAGE BLANK (USPTO)

d'acide chlorhydrique 2n dans l'éther. On essore immédiatement le chlorhydrate précipité et on fait recristalliser plusieurs fois dans un mélange de méthanol/acétate d'éthyl. Rendement 4,9 g (71 % de la théorie) de chlorhydrate de 1-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy)phénothiazine ; point de fusion 203°C.

On prépare la 1-(2,3-époxypropoxy)phénothiazine utilisée comme produit de départ comme suit :

On dissout 8,5 g de 1-hydroxyphénothiazine dans un mélange de 130 ml de dioxane et de 47 ml d'une solution de NaOH 1n. A cette solution on ajoute 31 ml d'épichlorhydrine et on agite pendant 4 heures à 40-45°C. Après terminaison de la réaction on dilue le mélange réactionnel avec un litre d'eau et on extrait 4 fois avec chaque fois 300 ml de chlorure de méthylène. La phase de chlorure de méthylène est séchée sur du sulfate de sodium et évaporée. On chromatographie le résidu pour sa purification sur une colonne d'oxyde d'aluminium (200 g d'oxyde d'aluminium neutre, degré d'activité II ; éluant benzène). Après évaporation des fractions on obtient par recristallisation du résidu dans de la ligroïne, 5,19 g de 1-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine d'un point de fusion entre 89 et 91°C.

EXEMPLE 2

L'acide 2- $\sqrt{2}$ -hydroxy 3-(phénothiazinyl 1-oxy) propylamino/propane-2-carboxylique

On chauffe à reflux pendant 30 heures dans 150 ml de dioxane, 6 g de 1-(2,3-époxypropoxy)phénothiazine (préparée de manière analogue à celle de l'exemple 1) ensemble avec 2,88 g de sel de sodium de l'acide 2-amino-isobutyrique. On évapore ensuite à sec, on reprend le résidu dans l'eau, on sépare la matière insoluble par filtration et on acidifie le filtrat avec de l'acide acétique. On filtre le précipité et on le fait recristalliser plusieurs fois dans du diméthylformamide. Rendement 3,7 g (44 % de la théorie), point de fusion entre 229 et 230°C.

EXEMPLE 3 (BM 51 048)

La 1-(3-tertiobutylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine

On dissout 11,8 g de 1-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine dans 150 ml d'éthanol. A cette solution on ajoute 35 ml de tertio-butylamine et on chauffe pendant 3 heures à reflux. Ensuite on évapore et on chromatographie le résidu huileux pour sa purification sur une colonne d'oxyde d'aluminium (300 g d'oxyde d'aluminium basique, degré d'activité III, éluant chlorure de méthylène/

chlorhydrique, de l'acide bromhydrique, de l'acide phosphorique, de l'acide sulfurique, de l'acide acétique, de l'acide salicylique, de l'acide citrique, de l'acide benzoïque, de l'acide naphthoïque, de l'acide o-acétoxybenzoïque, de l'acide adipique ou de l'acide
 5 maléique, ou dans le cas de dérivés ayant un groupe carboxyle, on neutralise par exemple avec des bases des métaux alcalins et alcalino-terreux, de l'ammoniaque ou des amines organiques.

Les nouveaux composés I conformes à l'invention et leurs sels peuvent être administrés sous forme liquide ou solide par voie
 10 entérale ou parentérale. Comme milieu d'injection on utilise de préférence de l'eau qui contient les additifs habituels pour les solutions d'injection, tels que des agents stabilisants, des agents de solubilisation ou des tampons. De tels additifs sont par exemple constitués par des tampons au tartrate et au citrate, de l'éthanol,
 15 des agents complexants (comme de l'acide éthylènediaminetétracétique et leurs sels non toxiques), des polymères de poids moléculaire élevé (tels que de l'oxyde de polyéthylène liquide) pour le réglage de la viscosité. Comme substances de support solides on peut mentionner par exemple l'amidon, le lactose, la mannite, la méthyl-
 20 cellulose, le talc, les acides siliciques finement dispersés, les acides gras de poids moléculaire élevé (comme l'acide stéarique), la gélatine, l'agar-agar, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, les graisses animales et végétales et les polymères
 25 glycols) ; les préparations appropriées à l'administration par voie orale peuvent, si on le désire, contenir des agents parfumants et édulcorants.

Les exemples non limitatifs suivants décrivent plus en détail les nouvelles substances et les procédés conformes à l'in-
 30 vention pour la préparation de celles-ci.

EXEMPLE 1 (BM 51 024)

La 1-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine

On mélange une solution de 5,1 g de 1-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine dans 60 ml de dioxane avec 40 ml d'isopropylamine
 35 et on chauffe pendant 10 heures à reflux. Ensuite on concentre et on soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne d'oxyde d'aluminium (200 g d'oxyde d'aluminium basique, degré d'activité IV ; éluant : chlorure de méthylène). Le résidu huileux obtenu après évaporation des fractions est dissous dans 300 ml
 40 d'éther et on acidifie avec précaution au moyen d'une solution

- benzène = 1:1). Après l'évaporation des fractions on obtient 9,7 g d'un résidu huileux. On dissout celui-ci dans de l'éther et on acidifie avec une solution d'acide chlorhydrique 2n dans l'éther. On filtre le précipité et on le fait recristalliser dans le benzène.
- 5 Rendement 11,2 g (67 % de la théorie) de chlorhydrate de 1-(3-tertiobutylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine ; point de fusion entre 118 et 120°C.

EXEMPLE 4

La 2-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine

- 10 On chauffe à reflux pendant 18 heures une solution de 6,1 g de 2-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine dans 50 ml de dioxane après addition de 50 ml d'isopropylamine. Ensuite on évapore, on dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on chromatographie sur une colonne d'oxyde d'aluminium (250 g d'oxyde d'aluminium basique,
- 15 degré d'activité II ; éluant chlorure de méthylène). On fait recristalliser le résidu obtenu après évaporation des fractions deux fois dans du benzène. Rendement 3,8 g (51 % de la théorie) ; point de fusion entre 131 et 132°C.

- 20 On prépare la 2-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine utilisée comme matière de départ comme suit :

- On dissout 11,3 g de 2-hydroxy-phénothiazine dans un mélange de 150 ml de dioxane et de 63,3 ml de soude ln. Après addition de 41 ml d'épichlorhydrine, on agite le mélange pendant 5 heures à 35°C. Ensuite on dilue le mélange réactionnel avec un litre d'eau
- 25 et on extrait avec du chlorure de méthylène. On sèche la solution de chlorure de méthylène sur du sulfate de sodium, on évapore et on chromatographie le résidu sur une colonne d'oxyde d'aluminium (400 g d'oxyde d'aluminium neutre, degré d'activité II ; ^{éluant} benzène/chlorure de méthylène = 1:1). Après recristallisation des fractions
- 30 on obtient 6,1 g (43 % de la théorie) de 2-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine sous forme d'un résidu huileux.

EXEMPLE 5

La 3-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine

- On mélange une solution de 10,6 g de 3-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine dans 40 ml de dioxane avec 100 ml d'isopropylamine et on chauffe à reflux pendant 25 heures. Après terminaison de la réaction on concentre, on dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on lave la solution de chlorure de méthylène avec de l'eau. Ensuite on sèche la solution de chlorure de méthylène sur
- 40 du sulfate de sodium et on chromatographie sur une colonne d'oxyde

THIS PAGE BLANK (USPTO)

d'aluminium (250 g d'oxyde d'aluminium basique, degré d'activité éluant chlorure de méthylène). On évapore les fractions et on fait recristalliser plusieurs fois le résidu dans du méthanol. Rendement 6,9 g (53 % de la théorie), point de fusion entre 162 et 163°C

- 5 La 3-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine utilisée comme produit de départ est préparée comme suit :

On dissout 12 g de 3-hydroxyphénothiazine dans un mélange de 180 ml de dioxane et de 67 ml de soude ln. A cette solution on ajoute 44 ml d'épichlorhydrine et on chauffe en agitant et sous
10 une atmosphère d'azote pendant 3 heures 1/2 à 45°C. Après terminaison de la réaction, on ajoute au mélange réactionnel un litre d'eau et on extrait 4 fois avec du chlorure de méthylène. On sèche la solution de chlorure de méthylène sur du sulfate de sodium et ensuite on évapore. On chromatographie le résidu huileux pour sa
15 purification sur une colonne d'oxyde d'aluminium (600 g d'oxyde d'aluminium neutre, degré d'activité II, éluant benzène/chlorure de méthylène 1:1). Après évaporation des fractions il reste la 3-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine sous forme d'un résidu huileux. Rendement 10,6 g (70 % de la théorie).

20 EXEMPLE 6 (BM 51 033)

La 4-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine

On mélange une solution de 12,5 g de 4-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine dans 90 ml de dioxane avec 90 ml d'isopropylamine et on chauffe pendant 8 heures à reflux. Ensuite on évapore à sec,
25 on dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on chromatographie sur une colonne d'oxyde d'aluminium (550 g d'oxyde d'aluminium basique, degré d'activité IV ; éluant benzène/chlorure de méthylène 1:1). Après évaporation des fractions on obtient 5,0 g d'une huile. On dissout celle-ci dans 100 ml de méthanol et on aci-
30 difie avec une solution d'acide oxalique^{dans du méthanol}. Après addition d'acétate d'éthyl et distillation du méthanol on obtient 3,7 g de produit cristallin brut, lequel fond après recristallisation dans du méthanol, à 234°C. Rendement 3,4 g (20 % de la théorie) d'oxalate de 4-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine.

- 35 On prépare la 4-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine utilisée comme matière de départ comme suit :

On agite une solution de 23 g de 4-hydroxyphénothiazine dans un mélange de 300 ml de dioxane et de 128 ml de solution de NaOH ln après addition de 84 ml d'épichlorhydrine, pendant 4 heures
40 à 40°C sous une atmosphère d'azote. Ensuite on dilue le mélange

benzène = 1:1). Après l'évaporation des fractions on obtient 9,7 g d'un résidu huileux. On dissout celui-ci dans de l'éther et on acidifie avec une solution d'acide chlorhydrique 2n dans l'éther. On filtre le précipité et on le fait recristalliser dans le benzène.

- 5 Rendement 11,2 g (67 % de la théorie) de chlorhydrate de 1-(3-tertiobutylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine ; point de fusion entre 118 et 120°C.

EXEMPLE 4

La 2-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine

- 10 On chauffe à reflux pendant 18 heures une solution de 6,1 g de 2-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine dans 50 ml de dioxane après addition de 50 ml d'isopropylamine. Ensuite on évapore, on dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on chromatographie sur une colonne d'oxyde d'aluminium (250 g d'oxyde d'aluminium basique, 15 degré d'activité II ; éluant chlorure de méthylène). On fait recristalliser le résidu obtenu après évaporation des fractions deux fois dans du benzène. Rendement 3,8 g (51 % de la théorie) ; point de fusion entre 131 et 132°C.

- 20 On prépare la 2-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine utilisée comme matière de départ comme suit :

- On dissout 11,3 g de 2-hydroxy-phénothiazine dans un mélange de 150 ml de dioxane et de 63,3 ml de soude 1n. Après addition de 41 ml d'épichlorhydrine, on agite le mélange pendant 5 heures à 35°C. Ensuite on dilue le mélange réactionnel avec un litre d'eau et on extrait avec du chlorure de méthylène. On sèche la solution de chlorure de méthylène sur du sulfate de sodium, on évapore et on chromatographie le résidu sur une colonne d'oxyde d'aluminium (400 g d'oxyde d'aluminium neutre, degré d'activité II ; éluant chlorure de méthylène = 1:1). Après recristallisation des fractions 25 on obtient 6,1 g (43 % de la théorie) de 2-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine sous forme d'un résidu huileux.

EXEMPLE 5

La 3-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) phénothiazine

- 35 On mélange une solution de 10,6 g de 3-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine dans 40 ml de dioxane avec 100 ml d'isopropylamine et on chauffe à reflux pendant 25 heures. Après terminaison de la réaction on concentre, on dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on lave la solution de chlorure de méthylène avec de l'eau. Ensuite on sèche la solution de chlorure de méthylène sur 40 du sulfate de sodium et on chromatographie sur une colonne d'oxyde

réactionnel avec un litre d'eau et on extrait quatre fois avec du chlorure de méthylène. On sèche la phase de chlorure de méthylène sur du sulfate de sodium, on traite avec de la floridine et on évapore ensuite. On obtient 28 g de 4-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine sous forme d'une huile.

EXEMPLE 7

Le 2-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) carbazole

A une solution de 14 g de 2-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans 125 ml de dioxane, on ajoute 60 ml d'isopropylamine et on chauffe pendant 7 heures à reflux. On évapore ensuite et on fait recristalliser le résidu plusieurs fois dans du méthanol. Rendement : 6,8 g (38 % de la théorie). Point de fusion entre 169 et 171°C.

On prépare le 2-(2,3-époxypropoxy) carbazole utilisé comme produit de départ comme suit :

On mélange une solution de 10 g de 2-hydroxycarbazole dans un mélange de 60,2 ml de soude 1n et de 50 ml de sulfoxyde de diméthyle avec 45 g d'épichlorhydrine. On agite pendant 3 heures à température ambiante, on sépare le produit réactionnel précipité par essorage, on lave avec du chlorure de méthylène et on sèche. Rendement : 14 g de 2-(2,3-époxypropoxy) carbazole. Point de fusion : entre 206 et 207°C.

EXEMPLE 8

Le 3-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) carbazole

On dissout 10 g de 3-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans 80 ml d'éthanol absolu. Après addition de 60 ml d'isopropylamine on chauffe pendant 2 heures à reflux. Ensuite on refroidit et on sépare par filtration le précipité obtenu. Après recristallisation dans un mélange d'acétone/alcool, on obtient 8,4 g (67 % de la théorie) de cristaux d'un point de fusion de 178°C.

On prépare le 3-(2,3-époxypropoxy) carbazole utilisé comme produit de départ comme suit :

On agite une solution de 16,3 g de 3-hydroxy carbazole dans un mélange de 190 ml de dioxane et de 98 ml de solution de NaOH 1n après addition de 66 ml d'épichlorhydrine, pendant 2 heures à 40-45°C. Ensuite on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau

THIS PAGE BLANK (USPTO)

et on extrait avec du chlorure de méthylène. On lave la phase de chlorure de méthylène avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium et on évapore. On obtient 16,8 g de 3-(2,3-époxypropoxy) carbazole.

5

EXEMPLE 9

(BM 51 052)

Le chlorhydrate de 4-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) carbazole

On ajoute à une solution de 3,5 g de 4-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans 50 ml d'alcool absolu, 30 ml d'isopropylamine et on chauffe à reflux pendant 3 heures. Après terminaison de la réaction
 10 on évapore à sec. On reprend le résidu dans du chlorure de méthylène et on chromatographie sur une colonne d'oxyde d'aluminium (300 g d'oxyde d'aluminium basique, degré d'activité IV ; éluant chlorure de méthylène. On évapore les fractions, on dissout le
 15 résidu dans du méthanol et on acidifie avec une solution chlorhydrique 2n dans de l'éther. On filtre le précipité et on le fait recristalliser dans du méthanol. Rendement 3,1 g (62 % de la théorie), point de fusion entre 234 et 235°C.

La préparation du 4-(2,3-époxypropoxy) carbazole requis comme produit de départ a lieu de manière analogue à la préparation
 20 du 3-hydroxycarbazole dans l'exemple 8.

EXEMPLE 10

Le N- β -(carbazolyl 4-oxy) 2-hydroxypropyl α -amino-isobutyrate de méthyle

On chauffe pendant 3 heures à 120°C, un mélange de 14 g de
 25 4-(2,3-époxypropoxy) carbazole et de 7 g d' α -amino-isobutyrate de méthyle. Après refroidissement, on reprend dans de l'acétate d'éthyle, on dilue jusqu'à volume double avec de la ligroïne et on essore. On concentre le filtrat et on dissout le résidu dans de l'éther. Par addition d'une solution d'acide chlorhydrique dans
 30 de l'éther on précipite le chlorhydrate. Rendement 11 g (52 % de la théorie).

EXEMPLE 11

(BM 51 074)

L'acide N- β -(carbazolyl 4-oxy) 2-hydroxypropyl α -amino-isobutyrique

35 On chauffe à reflux pendant 50 heures 6,8 g de 4-(2,3-époxypropoxy) carbazole ensemble avec 3,21 g de sel de sodium d'acide α -amino-isobutyrique dans 500 ml de méthanol. Ensuite on évapore, on reprend le résidu dans 500 ml d'eau, on acidifie la solution aqueuse avec de l'acide acétique dilué et on traite avec
 40 du charbon actif. Ensuite on concentre à 150 ml avec cristallisa-

réactionnel avec un litre d'eau et on extrait quatre fois avec du chlorure de méthylène. On sèche la phase de chlorure de méthylène sur du sulfate de sodium, on traite avec de la floridine et on évapore ensuite. On obtient 28 g de 4-(2,3-époxypropoxy) phénothiazine sous forme d'une huile.

EXEMPLE 7

Le 2-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) carbazole

10 A une solution de 14 g de 2-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans 125 ml de dioxane, on ajoute 60 ml d'isopropylamine et on chauffe pendant 7 heures à reflux. On évapore ensuite et on fait recristalliser le résidu plusieurs fois dans du méthanol. Rendement : 6,8 g (38 % de la théorie). Point de fusion entre 169 et 171°C.

15 On prépare le 2-(2,3-époxypropoxy) carbazole utilisé comme produit de départ comme suit :

On mélange une solution de 10 g de 2-hydroxycarbazole dans un mélange de 60,2 ml de soude 1n et de 50 ml de sulfoxyde de diméthyle avec 45 g d'épichlorhydrine. On agite pendant 3 heures à température ambiante, on sépare le produit réactionnel 20 précipité par essorage, on lave avec du chlorure de méthylène et on sèche. Rendement : 14 g de 2-(2,3-époxypropoxy) carbazole. Point de fusion : entre 206 et 207°C.

EXEMPLE 8

Le 3-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) carbazole

25 On dissout 10 g de 3-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans 80 ml d'éthanol absolu. Après addition de 60 ml d'isopropylamine on chauffe pendant 2 heures à reflux. Ensuite on refroidit et on sépare par filtration le précipité obtenu. Après recristallisation dans un mélange d'acétone/alcool, on obtient 30 8,4 g (67 % de la théorie) de cristaux d'un point de fusion de 178°C.

On prépare le 3-(2,3-époxypropoxy) carbazole utilisé comme produit de départ comme suit :

35 On agite une solution de 16,3 g de 3-hydroxy carbazole dans un mélange de 190 ml de dioxane et de 98 ml de solution de NaOH 1n après addition de 66 ml d'épichlorhydrine, pendant 2 heures à 40-45°C. Ensuite on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau

tion du composé. Rendement 5,4 g (59 % de la théorie). Après recristallisation dans l'eau le composé fond à 252°C.

EXEMPLE 12

(BM 51 072)

L'oxalate de 4-(3-tertiobutylamino 2-hydroxypropoxy) carbazole

- 5 On mélange une solution de 8,3 g de 4-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans 100 ml d'alcool absolu avec 50 ml de tertibutylamine et on chauffe à reflux pendant 6 heures. Après terminaison de la réaction on évapore à sec, on dissout le résidu dans un mélange de 100 ml d'isopropanol et de 300 ml d'éther et on acidifie la solu-
- 10 tion avec une solution d'acide oxalique dans l'éther. On filtre le précipité et on le fait recristalliser dans du méthanol. On obtient 8,85 g (72 % de la théorie) de cristaux d'un point de fusion entre 240 et 241°C.

EXEMPLE 13

- 15 Le chlorhydrate de 1-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) carbazole

- On ajoute à une solution de 8,2 g de 1-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans 100 ml d'alcool absolu, 50 ml d'isopropylamine et on chauffe à reflux pendant 2 heures. Après terminaison de la réaction on évapore, on dissout le résidu dans de l'isopropanol
- 20 et on acidifie la solution avec une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. On filtre le précipité et on le fait recristalliser dans un mélange de méthanol/ isopropanol. On obtient 8,6 g (75 % de la théorie) de cristaux d'un point de fusion entre 215 et 216°C.

- On prépare le 1-(2,3-époxypropoxy) carbazole nécessaire
- 25 comme matière de départ de manière analogue à la préparation du 3-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans l'exemple 8.

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

Les noms des composés indiqués ci-après sous leur numéro BM sont donnés dans les exemples ci-dessus.

- 30 Les composés ont été examinés de la manière suivante :

1. Examen de la toxicité aigue par administration intraveineuse à des souris (DL_{50} = dose pour laquelle 50 % des souris meurent, comme mesure de tolérance).

2. Examen du blocage des β -récepteurs sur des lapins
- 35 éveillés (inhibition de la fréquence cardiaque produit par l'isoprénaline à raison de 1 μ g/kg, par voie intraveineuse comme mesure de l'efficacité).

Les détails de réalisation de cet examen sont décrits dans l'ouvrage de SCHAUMANN, W.R. BODEM et W. BARTSCH :

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Action de prénylamine et d'isoprovératrilé sur le cœur
en comparaison de propranolol, de pronétnalol et d'ajmaline
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. u. exp. Path. 255, 328-343 (1966)

Les résultats des essais sont consignés dans le tableau

5 ci-après :

TABEAU

Composé	Toxicité aigüe DL ₅₀ souris mg/kg i.v.	Inhibition de la tachycardie produite par l'isoprénaline (1 µg/kg i.v.) chez des lapins éveillés.	
		Dose mg/kg	Fréquence cardiaque (pulsations/min.)
Témoin	-	sans isoprénaline	205
Propranolol	17	0,10	309
Substance de comparaison		0,25	254
		1,0	210
BM 51024	46	1,0	273
BM 51033	-	1,0	265
BM 51048	42	2,0	255
BM 51052	14	0,1	194
BM 51072	7	0,05	195
BM 51074	~ 100	0,1	234

Isoprénaline = alcool 3,4-dihydroxy α-(isopropylamino-méthyl)
benzylique

Propranolol = 1-isopropylamino 3-(1-naphtoxy) 2-propanol.

Les composés examinés permettent d'inhiber nettement ou
complètement la tachycardie produite par l'isoprénaline. Les doses
requises sont en partie nettement inférieures à celle du Propranolol
(BM 51 052, BM 51 072 et BM 51 074).

Le rapport des doses efficaces aux doses toxiques est fa-
vorable pour les substances mentionnées. Le rapport entre DL₅₀ et
la dose s'opposant complètement à l'action de l'isoprénaline est
de 17 pour le propranolol, par contre de 140 pour BM 51 052 et
BM 51 072.

Si l'on compare l'effet moyen d'opposition à l'isoprénali-
ne avec la dose létale 50, on obtient pour le propranolol un rap-
port d'environ 80 et pour le BM 51 074 un rapport d'environ 1000.

tion du composé. Rendement 5,4 g (59 % de la théorie). Après recristallisation dans l'eau le composé fond à 252°C.

EXEMPLE 12

(BM 51 072)

L'oxalate de 4-(3-tertiobutylamino 2-hydroxypropoxy) carbazole

- 5 On mélange une solution de 8,3 g de 4-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans 100 ml d'alcool absolu avec 50 ml de tertibutylamine et on chauffe à reflux pendant 6 heures. Après terminaison de la réaction on évapore à sec, on dissout le résidu dans un mélange de 100 ml d'isopropanol et de 300 ml d'éther et on acidifie la solu-
10 tion avec une solution d'acide oxalique dans l'éther. On filtre le précipité et on le fait recristalliser dans du méthanol. On obtient 8,85 g (72 % de la théorie) de cristaux d'un point de fusion entre 240 et 241°C.

EXEMPLE 13

- 15 Le chlorhydrate de 1-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy) carbazole

- On ajoute à une solution de 8,2 g de 1-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans 100 ml d'alcool absolu, 50 ml d'isopropylamine et on chauffe à reflux pendant 2 heures. Après terminaison de la réaction on évapore, on dissout le résidu dans de l'isopropanol
20 et on acidifie la solution avec une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. On filtre le précipité et on le fait recristalliser dans un mélange de méthanol/ isopropanol. On obtient 8,6 g (75 % de la théorie) de cristaux d'un point de fusion entre 215 et 216°C.

- On prépare le 1-(2,3-époxypropoxy) carbazole nécessaire
25 comme matière de départ de manière analogue à la préparation du 3-(2,3-époxypropoxy) carbazole dans l'exemple 8.

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

Les noms des composés indiqués ci-après sous leur numéro BM sont donnés dans les exemples ci-dessus.

- 30 Les composés ont été examinés de la manière suivante :

1. Examen de la toxicité aigue par administration intraveineuse à des souris (DL_{50} = dose pour laquelle 50 % des souris meurent, comme mesure de tolérance).

2. Examen du blocage des β -récepteurs sur des lapins
35 éveillés (inhibition de la fréquence cardiaque produit par l'isoprénaline à raison de 1 μ g/kg, par voie intraveineuse comme mesure de l'efficacité).

Les détails de réalisation de cet examen sont décrits dans l'ouvrage de SCHAUMANN, W.R. BODEM et W. BARTSCH :

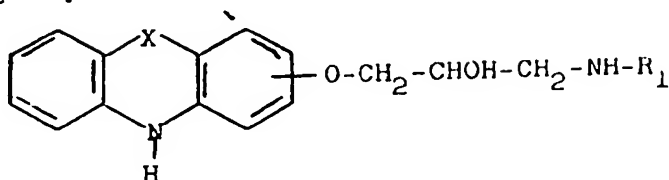
La dose à laquelle les nouveaux composés conformes à la présente invention doivent être administrés, dépend de l'âge, du poids, et de l'état du patient traité. D'une façon générale, pour l'administration par voie orale, la dose unitaire préférée de 5 composant actif associé à un diluant ou à un lubrifiant pharmaceutique approprié, est comprise entre 1 et 40 mg, quatre fois par jour. En général, la dose administrée par voie orale est comprise entre 20 et 40 mg, tandis que la dose administrée par voie intraveineuse est généralement comprise entre 1 et 5 mg, quatre fois 10 par jour.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REVENDECATIONS

1. Nouveaux dérivés tricycliques de diphenylamine de formule générale :

5



dans laquelle :

X est un trait de valence ou un atome de soufre et

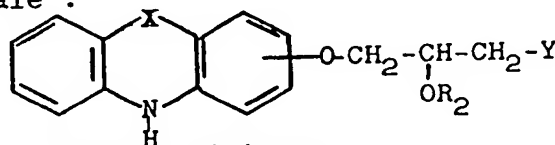
10

R₁ est un radical alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, éventuellement substitué par un groupe carboxyle ou alcoxy-carbonyle,

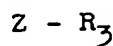
ainsi que leurs sels pharmacologiquement acceptables.

2. Procédé de préparation des composés définis dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale :

20



avec un composé de formule générale :



dans laquelle :

l'un des radicaux Y et Z est un groupe amino et l'autre un groupe réactif et

25

R₂ est un atome d'hydrogène, Y et R₂ pouvant également former ensemble un trait de valence,

R₃ a la même signification que R₁ ou est un atome d'hydrogène, et X a la signification indiquée ci-dessus,

et on introduit ensuite éventuellement subséquent le radical R₁ par alcoylation et dans le cas où R₁ est substitué par un groupe carboxyle ou alcoxycarbonyle, on transforme celui-ci par saponification, estérification ou transestérification de manière quelconque et on transforme éventuellement les composés ainsi obtenus en leurs sels pharmacologiquement acceptables.

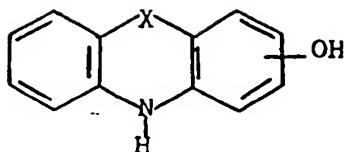
35

3. Procédé de préparation des composés définis dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé tricyclique de diphenylamine de formule :

La dose à laquelle les nouveaux composés conformes à la présente invention doivent être administrés, dépend de l'âge, du poids, et de l'état du patient traité. D'une façon générale, pour l'administration par voie orale, la dose unitaire préférée de

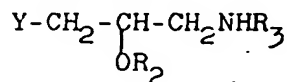
5 composant actif associé à un diluant ou à un lubrifiant pharmaceutique approprié, est comprise entre 1 et 40 mg, quatre fois par jour. En général, la dose administrée par voie orale est comprise entre 20 et 40 mg, tandis que la dose administrée par voie intraveineuse est généralement comprise entre 1 et 5 mg, quatre fois

10 par jour.



5 dans laquelle :

X a la signification indiquée ci-dessus,
avec un composé de formule :



10 dans laquelle :

Y, R₂ et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus,
et on introduit ensuite éventuellement subséquent le radical
R₁ par alcoylation et dans le cas où R₁ est substitué par un groupe
carboxyle ou alcoycarbonyle, on transforme celui-ci par saponifi-
15 cation, estérification ou transestérification de manière quelconque
et on transforme éventuellement les composés ainsi obtenus en leurs
sels pharmacologiquement acceptables.

4. Utilisation des composés définis dans la revendication
1 pour la préparation de médicaments ayant une activité de blocage
20 des récepteurs β .

5. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un ou plu-
sieurs composés définis dans la revendication 1.

6. Le chlorhydrate de 4-(3-isopropylamino 2-hydroxypropoxy)
carbazole.

25 7. L'oxalate de 4-(3-tertiobutylamino 2-hydroxypropoxy)
carbazole.

8. L'acide N-[3-(carbazolyl 4-oxy) 2-hydroxypropyl] α -
amino-isobutyrique.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)